

پزشک و مشاوره ژنتیک*

دکتر محمدعلی نیلفروشان**

چکیده

پزشک همواره بهترین مشاور خانواده و مشاوره ژنتیک یکی از مهمترین و حساس ترین بخش های علم پزشکی است. نابسامانی های ارثی پس از بیماری های عفونی و تغذیه ای شایع ترین مشکلات بشر هستند، ۱۰ درصد مرگ و میر دوران نوزادی و ۲۵ درصد تلفات دوران کودکی ناشی از بیماری های ارثی است. این بیماری ها را میتوان در چهار گروه کلی مورد بررسی قرار داد که عبارتند از: - بیماری های سیتوپلاسمی: شامل میتوکندریائی و پراکسی زومال که منحصرأ از طریق مادر به فرزندان منتقل می شود.

- بیماری های تک ژنی که از قوانین مندل پیروی میکنند: شامل اتوزومی و وابسته به جنس، که انتقال آنها از هر یک از والدین و بسته به خصوصیات ژن مربوطه در ۵۰-۲۵ درصد فرزندان تحقق خواهد یافت.

- بیماری های پلی ژنیک و مولتی فاکتوریال که عوامل ارثی و محیطی مشترکاً در بروز آنها دخالت دارد و بطور معمول احتمال انتقال آنها برای بار اول ۵-۳ درصد و در صورت تکرار حدوداً سه برابر خواهد بود. - بیماری های ناشی از اختلالات کروموزومی شامل: ناهنجاری های ساختمانی، عددی و یا جابجائی ها که اکثراً بصورت تصادفی ایجاد و احتمال تکرار آنها بجز مواقعی که سن مادر بیش از ۳۴ سال و یا جابجائی کروموزومی در هر یک از والدین وجود داشته باشد، زیاد نیست.

در پایان این مقاله موارد ضرورت انجام بررسی های کروموزومی ذکر می گردد.

- کلید واژه ها: ۱- مشاوره ژنتیک ۲- کاریوتیپ ۳- بیماری های ارثی

مقدمه

و تغذیه ای، امروزه بزرگترین مشکل بشر، یافتن راه های شناسایی عوامل مخرب محیط زیست و مبارزه با آنها است. گرچه تکنولوژی پیشرفته به شناخت بسیاری از مجهولات در

با پیشرفت های دهه های اخیر در امر پیشگیری و درمان بیماری ها و کاهش چشمگیر وسعت و شدت بیماری های عفونی

* قسمتهائی از این مقاله در پانزدهمین بزرگداشت استاد دکتر محمد قریب (بهمن ۷۲) ارائه شده است.

** استاد گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی ایران - فوق تخصص ژنتیک کودکان - بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) بخش کودکان

مشاوره ژنتیکی

وقتی افراد خانواده‌ای مضطرب و پریشان برای مشاوره نزد پزشک می‌آیند می‌خواهند بدانند:

۱- مشکل چیست؟ (تشخیص *Diagnosis*)

۲- چرا و چگونه ایجاد شده؟ (اتیولوژی *Etiology*)

۳- چه خواهد شد؟ (سیر و پیش‌آگهی *Prognosis*)
و بالاخره،

۴- چه باید کرد؟ (درمان وضع موجود و پیشگیری از تکرار) که در این میان کلید معما تشخیص صحیح است.

برای پاسخ به این سوالات، انتخاب زمان و مکان مناسب، داشتن اطلاعات دقیق و مبسوط از خانواده حداقل تا سه نسل قبلی، آگاهی از قرابت فامیلی، سن و وضعیت سلامت حال و گذشته والدین، وضعیت دوران بارداری مادر، سابقه سقط - جنین و وضعیت دوران جنینی، نوزادی و کودکی شخص مبتلا بسیار مهم و ضروری است.

در اینجا ترسیم شجره‌نامه و یادداشت نمودن اطلاعات بدست آمده به تعیین تشخیص صحیح و پاسخگویی به دیگر سوالات کمک فراوانی می‌کند. سپس معاینه کامل کودک مورد نظر و سایر افراد خانواده تا حد ممکن و یاری جستن از سایر همکاران و متخصصین رشته‌های پزشکی و پیراپزشکی ما را به شناخت نوع بیماری نزدیکتر می‌سازد. با این وجود گاه حتی با استفاده صحیح از امکانات پاراکلینیکی نسبتاً پیشرفته، دقیق و تخصصی نمیتوان به تشخیص قطعی رسید و نوع و علت بیماری همچنان ناشناخته می‌ماند و پاسخگویی به سایر سوالات ناقص و بیشتر بر اساس حدس و گمان صورت می‌گیرد و این امر خالی از اشکال نیست.

در خصوص ناهنجاریهای مادرزادی، ۲-۳ درصد نوزادان زنده متولد شده دچار اختلال مادرزادی واضحی هستند. که حتی در مراکز مجهز تخصصی و فوق تخصصی نیز علت حداقل ۵۰-۴۰ درصد موارد آن کشف نمی‌شود. (۴، ۶) علل شناخته شده ناهنجاریهای مادرزادی بزرگ بسته به زمان و مکان و وسعت بررسی‌های بعمل آمده در نقاط گوناگون به شرح زیر است: (۴، ۸، ۱۲)

زمینه‌های مختلف کمک فراوانی کرده معه‌ذا دانش ما هنوز بسیار اندک و ناشناخته‌ها فراوان است.

بیماریهای ارثی کماکان سومین گروه عوامل تهدیدکننده زندگی بشر هستند و با کنترل بیماریهای واگیردار و تغذیه‌ای ممکن است بزودی رتبه اول را کسب کند مگر آنکه اقدامات پیشگیری کننده موثر افتد و نسلهای آینده چون بعضی از محصولات کشاورزی کاملاً اصلاح شده پا به عرصه وجود گذارند و سالم زندگی کنند! اما.... در کشورهای غربی و به اصطلاح پیشرفته تا حدود یک سوم از تخت‌های بیمارستانی توسط کودکانی اشغال می‌شود که به نوعی دچار بیماریهای ارثی و مادرزادی هستند و این بیماریها علت ۱۰ درصد موارد مرگ و میر دوران نوزادی و قریب ۲۵ درصد موارد مرگ دوران کودکی است. (۴، ۵، ۶)

بیشتر بیماریهای ارثی افراد بالغ از دسته چند عاملی (*Multifactorial*) (۱) است که عمدتاً با رعایت موازین بهداشتی همچون بیماریهای قلبی، عروقی، دیابت، آلرژی ... قابل پیشگیری و کنترل می‌باشند.

پزشک همیشه بهترین و بالاترین مشاور مردم بوده و مسئولیتی بس خطیر در مقابل اجتماع دارد و وقتی خانواده‌ای با وضعیتی غیر عادی مواجه می‌شود باید حرف آخر را از پزشک مورد اعتماد خود بشنود و با عمل کردن به آن انشاء... بهترین نتیجه را بگیرد.

امروزه اگر پزشک با اطلاعات جدید آشنا نباشد نه تنها به دیگران که به خود نیز ستم روا داشته و قادر به ادامه زندگی در خور شأن و منزلت حرفه‌ای نخواهد بود و در این رهگذر گفتار «زگهواره تا گور دانش بجوی» در مورد پزشکان بیشتر مصداق پیدا می‌کند و آنوقت تازه در می‌یابیم که «هنوز نادانیم»، با این وجود باید بی‌وقفه به تلاش سازنده برای کشف ناشناخته‌ها ادامه دهیم. کشف یک بیماری ارثی اکثراً بعد از ابتلای یکی از فرزندان اتفاق می‌افتد، اما والدین ارثی بودن آن را انکار (*denial*) می‌کنند، مگر آنکه پزشک با صرف وقت و توضیح مطالب به زبان ساده ایشان را آگاه سازد.

۷/۵-۴ درصد، در سطح ژنها (Single Gene Defects)
۱۰-۶ درصد، در سطح کروموزومها (Chromosomal Disorders)

۲۳-۵ درصد، عیب مشترک ژن و عوامل محیطی
(Multifactorial Disorders)

۱۵-۱۰ درصد، عوامل خانوادگی (Familial Disorders)
۱۰-۷ درصد، عوامل محیطی داخل و خارج رحمی
(Environmental Factors)

لازم به یادآوری است که تمامی ناهنجاریهای مادرزادی ارثی نیست و همه بیماریهای ارثی در بدو تولد تظاهرات واضحی ندارند.

با توجه به مطالب فوق اینک به ذکر مختصری از انواع بیماریهای ارثی و مشاوره ژنتیکی آنها می‌پردازیم.

۱) بیماریهای سیتوپلاسمی

شامل میتوکندریائی و پراکسیزومال

الف: بیماریهای میتوکندریائی:

در سنوات اخیر دسته دیگری از بیماریهای ارثی شناخته شده که اختلال ژنتیکی آنها منشاء میتوکندریائی (Mitochondrial Inheritance) دارد. (۱، ۱۵، ۶)

از خصوصیات بیماریهای این دسته آن است که:

الف: بیماری منحصرأ از مادر به فرزند منتقل شده و پدر نقشی در انتقال آن ندارد زیرا تنها اوول است که علاوه بر هسته، سیتوپلاسم را نیز بهمراه دارد و سهم سیتوپلاسم سلول نر (اسپرماتوزوئید) عملاً هیچ و قابل اغماض است.
ب: فرزندان پسر و دختر معمولاً به یک نسبت در معرض ابتلاء هستند.

ج: همچون بیماریهای وابسته به جنس، ممکن است در خاله‌زاده‌ها بیشتر از دای‌زاده‌ها دیده شود.

از آنجائی که میتوکندریها دارای کروموزومهای مخصوص به خود هستند (DNA کوچک حلقوی) که جداگانه تقسیم شده و در ستر پروتئین‌های خاص و آنزیمهای فسفریلاسیون اکسیداتیو (Oxidative

Phosphorylation) دخالت دارند و این آنزیمها برای تولید آدنوزین تری فسفات (ATP) لازمند لذا وقتی در عمل میتوکندریها اختلال وجود داشته باشد نسوج عصبی و عضلانی که به انرژی این عناصر بیشتر نیازمندند دچار اشکال عملی شده و ایجاد بیماری می‌کنند.

تا کنون ۳۷ ژن میتوکندریائی شناخته شده، اما تنها ۱۳ تای آنها مربوط به آنزیمهای فوق بوده و چند بیماری عصبی عضلانی وابسته به آنها عبارتند از:

۱- **LEBER OPTIC ATROPHY**: بیماری معمولاً در شخصی که از جهات دیگر سالم است با کاهش شدید و ناگهانی دید چشم بروز می‌کند و در حقیقت نوعی نورورتنوپاتی است.
این عارضه بعثت نقص متابولیسم سیانید توسط آنزیم سولفورترانسفراز که یک آنزیم میتوکندریائی است ایجاد شده و اکثر مبتلایان گزارش شده مرد و فقط ۱۴ درصد زن بوده‌اند، انتقال بیماری از پدر به فرزندان عملاً وجود ندارد.
۲- **MITOCHONDRIAL CYTOPATHY**: یک بیماری خانوادگی با تظاهرات افتالموپلژی، ضایعات عصبی، کوتاهی قد، دیابت، کاردیومیوپاتی، آنمی هیپوپلاستیک و اختلال عمل لوله‌های کلیوی است. در بیوپسی عضلانی این بیماران با وجود تجمع میتوکندریها آنزیمهای میتوکندریائی کاهش داشته‌اند.

۳- **KEARNS-SAYRE SYNDROME**: که یک نوع میوپاتی است.

۴- نوعی اپی‌لپسی میوکلونیک که آنسفالوپاتی میتوکندریائی نیز نامیده می‌شود.

در این گروه از بیماریها گرچه نحوه انتقال از مادر به فرزندان است ولی احتمال تکرار حادثه در دفعات بعد بخوبی روشن نیست اما اگر مادر خود مبتلا باشد احتمال تکرار در فرزندان بعدی صددرصد است.

در بعضی از موارد این دسته از بیماریها بطور تصادفی و بدون هیچگونه سابقه خانوادگی بروز می‌کند و ناشی از موتاسیون جدید است.

ب: بیماریهای PEROXISOMAL:

گروه دیگری از بیماریهای آنزیمی ارثی است که در چند سال گذشته شناخته و شرح داده شده‌اند. آثار و علائم این بیماریها ممکن است از زمان تولد و یا مدت کوتاهی پس از آن مشهود بوده، یا در سالهای بعد بطور تدریجی و آرام با بروز ضعف و تحلیل عملکرد سیستم عصبی، بزرگ شدن کبد و کم‌کاری غدد فوق کلیوی نمایان شود.

PEROXISOME عناصر ریز داخل سیتوپلاسم و حاوی آنزیم‌های اکسیداز و کاتالاز می‌باشند که در اکسیداسیون و سم‌زدائی Detoxification موادی که وارد سلول می‌شوند نقش حساس و اساسی دارند و اختلال عملکرد یا کمبود آنها باعث بروز بیماریهای خطرناک معلول کننده و کشنده می‌شود (۱، ۱۵) در دوران نوزادی و شیرخوارگی علائم بیماری عبارتند از: هیپوتونی شدید، ناهنجاریهای مادرزادی متعدد، تشنج، کوتولگی (Dwarfism)، اختلالات بیوشیمیائی و در سنین بالاتر اختلالات چشمی نظیر رتینیت پیگمانتر (Pigmented Retinitis) تغییرات رفتاری و خلق و خو و بالاخره عقب افتادگی ذهنی به درجات مختلف.

انواع این بیماریها بسته به شدت و ضعف، تعداد و عمل این عناصر و آنزیم‌های مربوطه در سه گروه تقسیم‌بندی شده‌اند: گروه اول شامل: سندرم ZELWEGER، بیماری REFSUM (نوع شیرخواران و بالغین)، ADRENOLEUKODYSTROPHY (نوع نوزادی و نوع وابسته به جنس) HYPERPIPECOLIC ACIDEMIA که در انواع زودرس آنها اسیدهای چرب با زنجیره بلند (C 26 : C 22) در سرم بیماران افزایش می‌یابد. گروه دوم شامل بیماری RHIZOMELIC CHONDRODYSPLASIA PUNCTA که در آن PLASMALOGEN در گلبولهای قرمز کاهش می‌یابد و بالاخره گروه سوم که شامل، ACATALASEMIA و

ADRENOMYELONEUROPATHY می‌باشد. بدیهی است تشخیص این بیماریها نیاز به وسائل و امکانات آزمایشگاهی و متخصصین ورزیده دارد و با نمونه‌گیری از خون و بیوپسی و کشت سلولی میسر است.

ضمناً این بیماریها را میتوان قبل از تولد با گرفتن مایع آمنیوتیک و بیوپسی جفت تشخیص داد، لذا در موارد لازم باید خانواده را به یکی از مراکز مجهز ارجاع و راهنمایی کرد.

II) بیماریهای ارثی که از قوانین مندل پیروی میکنند

این دسته از بیماریها به دو گروه اتوزومی و وابسته به جنس تقسیم شده و هر کدام ممکن است بصورت ژن بارز یا نهفته خودنمائی کنند.

بطور کلی ژنهایی که خاصیت برتری (Dominant) دارند به تنهایی نیز قادر به خودنمائی و ایجاد علائم و آثار در شخص هستند (هتروزیگوت) مگر آنکه ژن خاصیت بروز و قدرت نفوذ لازم (Expressivity and penetrance) را نداشته باشد. (۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷، ۹، ۱۳، ۱۴)

اما ژنهای نهفته وقتی بیماری‌زا می‌شوند که با هم باشند (هموزیگوت) و به این لحاظ است که بیماری مربوطه به ژنهای نهفته در ازدواج‌های فامیلی (عموزاده‌ها، خاله‌زاده‌ها، عمه و دایی‌زاده‌ها) که ۱ ژنهای مشابه و مشترک دارند زیاده‌تر است (حدود ۳ درصد بیش از ازدواج با غیرفامیل) و از این جهت ازدواج‌های فامیلی نه تنها از نظر علمی که از نظر اسلامی نیز منع شده است.*

حدود یک درصد نوزادان زنده به دنیا آمده مبتلا به بیماریهای تک‌ژنی یا مندلی هستند که اینها عامل ۸/۵ درصد مرگ و میر دوران کودکی و ۷/۱ درصد مرگ و میر حوالی زایمان (Perinatal) می‌باشند. (۳)

آکوندروپلازی، فنیل‌کتونوری و هموفیلی به ترتیب

* «لاتنکو القرا به القریه، فان الولد یخرج ضاو یا اونیفا» «پیامبر اکرم (ص)»، ازدواج به قصد تولید فرزند با فامیل نزدیک نکند زیرا ممکن است فرزندی وارث بیماریهای عصبی، روانی یا مبتلا به بیماریهای جسمی ایجاد شود. (دکتر پاک‌نژاد: اولین دانشگاه و آخرین پیامبر جلد نوزدهم)

نمونه‌هایی از بیماریهای تک‌ژنی اتوزومی بارز، اتوزومی نهفته و وابسته به جنس نهفته هستند.

تا سال ۱۹۹۰ مک‌کوزیک (*Mckusick*) بیش از دو هزار مورد بیماری مسلم و حدود همین تعداد بیماری مشکوک و جمعاً متجاوز از ۴۳۰۰ بیماری تک‌ژنی را شرح داده است که ۱۴۴۳ مورد ناشی از اتوزومی بارز ۶۲۶ مورد ناشی از اتوزومی نهفته و ۱۳۹ مورد وابسته به جنس بوده است. (۹)

بیماریهای اتوزومی بارز همیشه بطور کامل بروز نمی‌کنند و ممکن است تظاهرات مختصر و غیرقابل توجه داشته و از نظر دور بمانند، لذا معاینه کامل کلیه افراد فامیل درجه یک بیمار لازم است. چنانچه کوچکترین علامت بیماری مورد بحث در فردی مشاهده شود احتمال تکرار آن در فرزندان اول ۵۰ درصد است اما، اگر والدین کاملاً سالم باشند می‌توان گفت بیماری به علت موتاسیون (تغییر ناگهانی در ملکول *DNA*) ایجاد شده و احتمال تکرار آن وجود ندارد. اصولاً وقتی بیش از یک نفر از افراد خانواده به بیماری ارثی دچار شود باید توجه نمود که اگر انتقال عمودی و از یکی از والدین به فرزند است این بیماری نتیجه تاثیر ژن اتوزومی بارز و چنانچه انتقال افقی (برادر و خواهر) باشد بیشتر معرف وجود ژنهای اتوزومی نهفته است. بنابراین احتمال تکرار بیماریهای اتوزومی نهفته که والدین هر دو ناقل ژن (هتروزیگوت) هستند در سایر فرزندان ۲۵ درصد خواهد بود.

در مورد بیماریهای وابسته به جنس ذکر این نکته لازم است که در کروموزوم Y بجز ژنهای مربوط به تعیین جنس مذکر، *H-Y ANTIGEN, SPERMATOGENESIS FACTOR 3* ژنهای مربوط به اندازه دندانها، قد و ژن مربوط به رویش موهای بلند بر لاله گوش، ژنهای بیماری‌زا شناخته نشده ولی تعداد زیادی ژن در کروموزوم X شناسائی و جای آنها مشخص گردیده است و از این جهت بیماریهای وابسته به جنس، عملاً وابسته به X هستند. بطور معمول بیماریهای این گروه بطور نهفته و از طریق مادر و فقط به نیمی از فرزندان پسر منتقل می‌گردد و بقیه پسرها سالم و از دخترها هم

نیمی سالم و بقیه مانند مادرشان ناقل ژن خواهند بود. از خصوصیات این بیماریها آن است که اولاً انتقال بیماری بطور مستقیم از پدر به پسر اتفاق نمی‌افتد و ثانیاً دخترها وقتی مبتلا می‌شوند که هموزیگوت باشند یا کروموزوم X ناقل ژن بیماری‌زا فعال باشد (تئوری *LYON*).

بیماریهای بارز وابسته به جنس بسیار معدود و نمونه آن راشی تیسسم مقاوم به ویتامین D (*Vit . D Resistant Rickets*) است که در هر دو جنس مشاهده می‌شود گرچه شدت آن در پسرها بیشتر است، تمام دختران مرد مبتلا دچار بیماری خواهند شد در حالیکه پسران او سالم هستند. (۲، ۳، ۴، ۶، ۹)

III) بیماریهای ناشی از تاثیر چند ژن یا تاثیر مشترک ژن و عوامل محیطی

این دسته از بیماریها که تعدادشان هم زیاد است از قوانین مندل پیروی نمی‌کنند و برآورد نحوه انتقال و تکرار آنها عمدتاً تجربی و بر اساس مشاهدات و پیگیریهای است که در مراکز مختلف صورت گرفته است. این دسته از بیماریها در بعضی از خانواده‌ها شایعتر و بیش از حد انتظار دیده می‌شود. با این وجود احتمال تکرار آن در بستگان درجه اول بیش از ۵ درصد نیست اما با تکرار عارضه یعنی ابتلای دو نفر از این افراد احتمال بروز سومین مورد حدود ۱۰-۹ درصد خواهد بود.

بیماریهای قلبی مادرزادی، لب شکری و شکاف کام، دیابت بالغین و اسکیزوفرنی نمونه‌هایی از این دسته می‌باشند. (۱۱، ۷، ۹، ۱۰)

IV) مشاوره در بیماریهای کروموزومی

با وجود آنکه ۱۰ درصد کل حاملگی‌ها با یکی از انواع اختلالات کروموزومی همراه است خوشبختانه ۹۰ درصد آنها سقط شده و تنها یک نفر از هر ۱۵۰ نوزاد زنده متولد شده مبتلا به اختلال کروموزومی بصورت نیمی اتوزومال و نیم دیگر مربوط به کروموزوم جنسی است (۴، ۶، ۷)

با پیشرفت تکنیک مطالعه کروموزومی، مشاوره در مورد این دسته از بیماریها آسانتر و مطمئن تر شده است بطوریکه ضایعات کوچک و جابجائیهای کروموزومی را بوضوح میتوان تشخیص داد، با این وجود بجز مواردیکه جابجائی کروموزومی (*Translocation*) وجود دارد در بقیه موارد تخمین احتمال تکرار عارضه، جنبه تجربی و آماری دارد و اصولاً خوشبختانه این احتمال زیاد نیست (حدود یک درصد). در بین موارد مختلف اختلالات کروموزومی تنها در سندرم داون (*Down syndrome*) که از شایعترین انواع این بیماریهاست بیشترین بررسیها و مطالعات آماری انجام و منتشر شده و در بقیه موارد که خوشبختانه نادرترند، اطلاعات ما محدود و ظاهراً احتمال تکرار آنها اندک است.

در مورد سندرم داون باید متذکر شد ۷۵-۵۰ درصد تخمهای تشکیل شده با این اختلال کروموزومی سقط می گردد. از هر ۸۰۰-۶۰۰ نوزادیکه زنده دنیا می آید یک نفر به این عارضه مبتلا است و نسبت ابتلا به این بیماری همچون سایر اختلالات کروموزومی (بجز XXX ۴۷) با افزایش سن مادر زیادتر می شود و پس از ۳۴ سالگی به سرعت این روند افزایش فزونی می یابد، بطور کلی پس از ۴۰ سالگی احتمال ایجاد چنین عارضه ای کمی بیش از ۱ درصد است و در انواع تری زومیک این سندرم (۹۵ درصد موارد) پس از تولد اولین فرزند در خانواده احتمال تکرار آن برای همان والدین ۱ درصد بیشتر از آن است که جدول مربوط به سن مادر نشان میدهد. (۴، ۵، ۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰)

بدیهی است قبل از بیان چنین مطلبی انجام بررسی کروموزومی در والدین جوان نیز توصیه می شود مبادا که ایشان به نوعی دچار اختلال کروموزومی (جابجایی کروموزومی یا موزائیک) باشند. از آنجائیکه حدود ۳-۴ درصد موارد سندرم داون از نوع جابجائی کروموزومی (بین کروموزوم ۲۱ و یکی از کروموزومهای آکروساتریک) است، چنانچه کاریوتیپ کودک مبتلا چنین حالتی را نشان دهد لازم است بررسی کروموزومی والدین صورت پذیرد زیرا اگر مادری ناقل متعادل (*Balanced Translocation*) بین

کروموزوم ۲۱ و ۱۴ (یا ۱۵) باشد احتمال تکرار آن ۱۵-۱۰ درصد خواهد بود اگرچه از نظر تئوری این احتمال ۱ است. علت این اختلاف آن است که بقیه موارد منجر به سقط جنین می شود. (۴، ۶، ۷) در موارد نادری که مادر ناقل ترانسلوکاسیون بین دو کروموزوم ۲۱ است همه حاملگی های این مادر منجر به ایجاد سندرم داون خواهد شد (سقط یا زنده)

در پایان این قسمت از بحث، ذکر چند نکته لازم است:
الف- با وجود آنکه احتمال ایجاد اختلالات کروموزومی با بالا رفتن سن مادر افزایش می یابد اما نزدیک به ۸۰ درصد موارد سندرم داون را مادران جوان دنیا می آورند.
ب- مطالعات جدید نشان داده است که در ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد سندرم داون، کروموزوم اضافی منشأ پدری دارد.

ج- بنظر می رسد بعلت وجود ژن یا ژنهای ایجاد کننده اختلالات کروموزومی در بعضی از خانواده ها زمینه ژنتیکی خاصی برای ایجاد یا تکرار این اختلالات وجود دارد.

د- حدود ۵۰ درصد موارد جابجایی کروموزومی بطور تصادفی و بدون وجود چنین حالتی در والدین ایجاد می شود. ه- وقتی پدر ناقل متعادل جابجایی کروموزومی است احتمال داشتن فرزند مبتلا نادر است لکن می تواند فرزندی ناقل داشته باشد.

و- هرگاه یکی از افراد خانواده، ناقل یک جابجایی کروموزومی متعادل باشد بایستی بستگان نزدیک مورد بررسی کروموزومی قرار گیرند. (۴، ۵، ۶، ۷، ۸، ۹)

۷) مشاوره وقتی سابقه سقطهای خودبخودی وجود داشته باشد

در حالیکه ۵۰ درصد آمنوره های اولیه و ۱۰ درصد عقیمی در مردان به علت اختلالات کروموزومی است، حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد کل حاملگی ها منجر به سقط خودبخودی زودرس می شود و نیمی از سقطهای خودبخودی سه ماهه اول بارداری بعلت اختلالات کروموزومی است. از میان

اختلالات کروموزومی که به سقط می انجامد منوزومی ها و تریپلوئیدی بیشترین سهم را دارد.

در مطالعاتی که بر جنین های سقط شده در نقاط مختلف انجام شده، در بین تری زومی ها، تری زومی ۱۶ بیشترین شیوع را داشته است، از طرف دیگر معلوم شده که ۹۹ درصد موارد سندرم ترنر (XO) و ۵۰ درصد تری زومی های ۲۱ در ابتدای حاملگی سقط می شود. (۴، ۶، ۹)

مطالعات نشان داده است که در خانواده هایی که سابقه دو یا بیشتر سقط جنین خود بخودی دارند در ۱۰-۵ درصد موارد حداقل یکی از والدین ناقل جابجایی کروموزومی است، بنابراین توصیه می شود که این والدین مورد بررسی کروموزومی قرار گیرند.

یادآوری می شود که گاه ناهنجاری های جنینی بقدری شدیدند که با ادامه حیات مغایرت داشته و به این علت سقط می شوند. در مواردی که علت سقط جنین مشخص نیست بنظر می رسد عوامل ایمونولوژیک دخالت داشته باشد. (۱۱) و بالاخره معلوم شده که تنها در ۵۰ درصد موارد، ناهنجاری های مادرزادی دستگاه عصبی مرکزی به ترم می رسد.

اندیکاسیون بررسی کروموزومی

از آنجا که انجام مطالعات کروموزومی (Karyotyping) مستلزم صرف وقت و هزینه نسبتاً زیاد است و با امکانات موجود مملکتی و تکنیک های قابل دسترس مشکلاتی را به همراه دارد، لذا آگاهی از موارد ضرورت انجام این آزمایش لازم است. این موارد بطور خلاصه عبارتند از:

۱- وجود ناهنجاری های مادرزادی متعدد بدون علت مشخص و شناخته شده.

۲- تأیید تشخیص یک سندرم مشکوک به اختلالات کروموزومی.

۳- مواردی که احتمال وجود جابجایی متعادل کروموزومی مطرح است.

۴- در مورد والدین جوانی که دارای فرزندی مبتلا به

نوعی اختلال کروموزومی (بخصوص سندرم داون) باشند، برای کشف احتمالی جابجایی متعادل.

۵- وجود سابقه سقط های مکرر خود بخودی سه ماهه اول بارداری که ظاهراً علت خاصی ندارد.

۶- ابهام در دستگاه تناسلی خارجی.

۷- آمنوره اولیه در زن و هیپوگنادیسم و آژوسپرمی در مرد.

۸- کوتاهی قد در دختران بخصوص وقتی با تأخیر آثار بلوغ توأم باشد.

۹- انواعی از سرطان که اختلال کروموزومی در آنها شناخته شده است مانند لوسمی و رتینوبلاستوم

۱۰- عقب ماندگی ذهنی با علت نامشخص بخصوص که سابقه فامیلی حکایت از تکرار آن داشته و جنس مذکر را بیشتر گرفتار کرده باشد. در اینگونه موارد که احتمال شکنندگی در کروموزوم X (Fragile X syndrome) مطرح می شود و برای کشف آن بکارگیری تکنیک خاصی لازم است، باید آزمایشگاه را از این احتمال آگاه کرد. (۴، ۵، ۶، ۸، ۹)

با توجه به مطالب فوق بدیهی است درخواست انجام مطالعات کروموزومی (کاریوتیپ) در موارد دیگر و بخصوص در شرایطی که بیماری شناخته شده نظیر بیماری های تک ژنی یا چند عاملی وجود دارد امری بیهوده و به هدر دادن پول و وقت است.

لازم به یادآوری است که در موارد دیگری چون، بارداری بودن در سنین بالاتر از ۳۵ سال، نیز انجام مطالعات کروموزومی در دوران بارداری با بیوپسی جفت یا کشت سلول های آمنیوتیک اندیکاسیون دارد.

خلاصه آنکه مشاوره ژنتیک باید در محیطی آرام، زمانی مناسب و با حضور کلیه افراد ذینفع، همزمان و یا در جلسات جداگانه و احتمالاً در چند نوبت انجام و به سوالات مطرح شده جواب صحیح و روشن داده شود. احتمال تکرار عارضه باید در حد امکان دقیق و واضح ذکر شود، ولی هیچگاه نباید پزشک مورد مشاوره در تصمیم گیری دخالت نماید.

دلسوز دارد که دست در دست هم برای حل مشکل مراجعه کنندگان بی‌امان و بدون چشم‌داشت مادی به این کار اهتمام ورزند. بدیهی است که فراهم نمودن این شرایط و امکانات از وظایف دولت است که با سرمایه‌گذاری همه‌جانبه در این زمینه موجبات داشتن جامعه‌ای سالم و بی‌عیب را فراهم سازد.

انشاء...

در نهایت امکانات درمانی و راههای پیشگیری از تکرار، مواردی است که باید به مراجعه کنندگان تذکر داده شود.

در یک کلام:

مشاوره ژنتیک نیاز به اطلاعات وسیع، دانش عمیق، صحیح و جدید، وقت کافی، ابزار و امکانات ظریف و اختصاصی و بالاخره گروهی از افراد متخصص، متعهد و

REFERENCES

- 1- Bian chi.D.W. *Pediatric medicine*. (avery.N.A. first . L.R) baltimore: williams & wilkins, 1989, P: 749-757
- 2- Carter, C.O. *genetic counselling, approximate empirical risk figures for some common pediatric conditions*. medical clinics of north america. vol. 53 no 4, 1969 P: 991-999
- 3- Costa. T. et al. *The effect of mendelian disease on human health : A measurement*. Am. J. med. Gent, 21 : 1985 , P: 231
- 4- Emery, A. E.H; mueller, R.F *elements of medical genetics*. 7th.ed edinburgh: churchil-livingston, 1988 P: 305-341.
- 5- Epstein. C.J; rudolph, S. *pediatrics*. 19th ed. norwalk, connecticut: appleton & lange, 1991,P:262-269.
- 6- Holmes.L.B; hirschhorn, K. in; behrman. nelson *textbook of pediatrics* 14th ed. philadelphia: W.B. Saunders, 1992, P: 270-299.
- 7- Johnston, A. W. *The challenge of modern genetics*, medicine international 10 oct 1984 P: 425-436.
- 8- Jones, K. L., smith, S. *recognizable patterns of human malformation*. 4th ed. philadelphia: Saunders, 1988.
- 9- Mckusick, V.A. *Mendelian inheritance in man*. 9th ed. baltimore: johns hopkins university press, 1990.
- 10- Merlob, P., et al. *Birth defects*. 20:1, 1984.
- 11- Mowbray. J. F.; et al ; *Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion, by immunisation with paternal cells*, lancet. i , 1985 P , 941 -943.
- 12- Nelson K., holmes L.B., *Etiology of congenital anomalies*. N. engl. J. med: 19,1989 P: 320.
- 13- Singer S., *Human genetics , an introduction to the principles of heredity*. sanfrancisco: W. H. freeman, 1978, P: 11-14 , 104-105
- 14- Thompson. M W. *Genetics in medicine*. 4th ed. philadelphia: W.B. Saunders, 1986, P:44-78.
- 15- Ziai M.: cone, T.E.J. *pediatrics*, 4th ed. boston: Little, brown 1990, P: 44-63

PHYSICIAN AND GENETIC COUNSELING

*M.A. Nilforushan, M.D.**

ABSTRACT

Physicians are families' best counsellors, and genetic counseling is one of the most important and delicate aspects of medicine. Genetic disorders are the third most common problems of mankind after infectious diseases and malnutrition.

10% of neonatal and 25% of pediatric mortalities are somehow related to congenital and genetic disturbances. Genetic disorders are categorized in four major groups:

1- Cytoplasmic, such as: mitochondrial and peroxisomal diseases, which are only transmitted by the mother.

2—Single gene defect, that follow the mendelian patterns of inheritance, including, autosomal and sex-linked disorders, which are transmitted by parents ordinarily to $\frac{1}{4}$ (recessive genes) or $\frac{1}{2}$ (dominant genes) of their offsprings.

3- Polygenic or multifactorials, which are influenced by both, genetic and environmental factors. Recurrence risk is 3-5% after recognition of index case and about three times when two individuals are detected relatives.

4- Chromosomal abnormalities, structural and numericals, or due to translocations. They mostly occur sporadically and unless the mother, is over 34 years or carries a balanced translocation, the chance of their recurrence is not very high.

This article is concluded with the main indications for chromosomal studies.

Key words: 1- Genetic counseling 2- Karyotyping
3- Genetic disorder

* Professor of pediatrics and clinical genetics-Iran university of medical sciences